

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE **602** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'État*)

PAR

MAUGENEST RAYMOND

né à Paris, le 13 juillet 1909.

DE L'HYPERLEUCOCYTOSE
AU COURS DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Président : M. CLERC, professeur.

TOURS
IMPRIMERIE ARRAULT ET C^{ie}

6, RUE DE LA PRÉFECTURE, 6

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MAUGENEST RAYMOND

né à Paris, le 13 juillet 1909.

DE L'HYPÉRLEUCOCYTOSE
AU COURS DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Président : M. CLERC, professeur.



TOURS
IMPRIMERIE ARRAULT ET C^{ie}

6, RUE DE LA PRÉFECTURE, 6

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne). Pathologie médi-
cale.

BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.

DE GAUDAR-
D'ALLAINES . . Pathologie chirurgi-
cale.

GAYET Physiologie.
GIROUDT Histologie.
HAGUENAU . . . Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngolo-
gie.

HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN . . . Anatomie patholo-
gique.

JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.
LANTUÉJOUL . . Obstétrique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE Pathologie expéri-
mentale.

LEVEUF Pathologie chirurgi-
cale.

Mlle J. LÉVY . . Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psy-
chiâtrie.

MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgi-
cale.

MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING . . . Anatomie patholo-
gique.

PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
gicale.

PIÉDELIEVRE . . Médecine légale.
PORTES Obstétrique.

RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.

SÈNÈQUE Pathologie chirurgi-
cale.

TROISIER Pathologie expéri-
mentale.

TURPIN Pathologie médicale.

VIGNES Obstétrique.

WILMOTH Pathologie chirurgi-
cale.

BESANÇON (J.) . Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE Pathologie chirur-
gicale.

BUSQUET Pharmacologie.

CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie patho-
logique.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI. . . .	Clinique médicale.	BROCO. . . .	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE. .	Clinique médicale.	CADENAT. . . .	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .	Clinique médicale.	GATELLIER. . .	Clinique chirurgicale.
BRULÉ	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER. .	Clinique chirurgicale.
CHABROL . . .	Clinique médicale.	MOURE. . . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	QUENU. . . .	Clinique chirurgicale.
DONZELOT . . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.
LIAN.	Clinique médicale.	ECALLE	Clinique obstétricale.
PASTEUR VALLERY-		GUENIOT. . . .	Clinique obstétricale.
RADOT	Clinique médicale.	LE LORIER. . .	Clinique obstétricale.
SÉZARY. . . .	Clinique médicale.	LEVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER. . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.	Stématologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Compagne dévouée et assidue de mes études.

A MA FILLE DANIELE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA BELLE-MÈRE

A MES PARENTS

A MON BEAU-PÈRE

AUX MIENS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A M. LE PROFESSEUR CLERC

Professeur de Pathologie médicale à la Faculté de Paris

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage très respectueux.

A M. LE DOCTEUR LÆDERICH

Médecin des Hôpitaux de Paris.

*A qui nous devons l'observation inédite de
cette thèse.*

*En signe de respectueux attachement et de
profonde reconnaissance pour son premier ensei-
gnement.*

A M. LE PROFESSEUR AUBERTIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Dont la particulière compétence nous a si
précieusement éclairé ; en remerciement de sa
bienveillance.*

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE TOURS

Externat.

1928-1929. LE PROFESSEUR CHEVÉ

1928-1929. LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS

1929-1930. LE DOCTEUR BOSC (*in memoriam*)

A MES MAITRES DES HÔPITAUX DE PARIS

Externat.

1931-1932. PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

1931-1932. PROFESSEUR BROcq

1932-1933. PROFESSEUR SCHWARTZ

1933-1934. DOCTEUR HUARD

1933-1934. DOCTEUR LÆDERICH

1934-1935. PROFESSEUR TURPIN

DE L'HYPERTHÉROMYÉLOCYTOSE

AU COURS DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

L'AGRANULOCYTOSE PURE DE W. SCHULTZ

Surtout fréquente chez la femme, l'agranulocytose de W. Schultz est une toxi-infection à début presque toujours brutal marqué par des frissons et une température élevée.

Exceptionnellement, le début en est plus lent, précédé d'une phase prodromique de une à deux semaines avec fièvre intermittente ou même ondulante.

Le tableau clinique de l'agranulocytose de W. Schultz est dominé par des accidents bucco-pharyngés et par un syndrome général de toxi-infection grave.

Les troubles bucco-pharyngés presque constants peuvent être précurseurs de la maladie, ou au contraire apparaître secondairement aux manifestations générales.

Les lésions affectent divers aspects érythémateux, ulcéro-nécrotiques. Les amygdales sont le plus souvent touchées dès le début, en même temps la langue se

couvre d'un enduit sec et noirâtre avec des points de nécrose dominant à sa base. La gangrène peut s'étendre, envahissant le palais, la luette, le pharynx, le larynx, la muqueuse jugale, les lèvres et les gencives.

Ces lésions à aspect franchement gangréneux ne suppurent pas et ne sont en général pas accompagnées de réaction ganglionnaire, ou lorsque celle-ci existe, elle reste toujours minime ; ces lésions n'ont aucune tendance à saigner, ce qui les différencie nettement de celles de la leucémie aiguë.

Enfin, ces accidents bucco-pharyngés s'accompagnent de troubles fonctionnels : dysphagie, voie nasale, haleine fétide, voire même putride.

Au niveau des muqueuses génitales des lésions de même ordre ont été relevées, du vivant même des malades.

A ces accidents locaux s'ajoutent des troubles de l'état général, témoignant d'une toxi-infection intense de tout l'organisme, la fièvre est constante mais de type divers, tantôt restant en plateau à 40°, 41° même, tantôt elle est régulièrement oscillante.

Elle s'accompagne d'un pouls petit, rapide, d'une asthénie très marquée.

Les troubles digestifs sont rares.

L'ictère est fréquent, et sa présence au cours de l'évolution de l'agranulocytose constituait pour W. Schultz une condition « *sine qua non* ».

Le foie est légèrement augmenté de volume, il n'y a pas de splénomégalie importante.

Quant à l'examen hématologique, il est indispen-

sable au diagnostic. Dans les formes typiques, il montre « une diminution du nombre des globules blancs associée à une profonde modification dans leur rapport relatif en l'absence d'altérations anémiques importantes et de thrombopénie » (MM. Aubertin et Lévy).

Parallèlement à la disparition des neutrophiles et autres cellules granuleuses du sang et de la moelle osseuse, on assiste à l'évolution d'une leucopénie le plus souvent progressive.

La leucocytose peut tomber au-dessous de 1.000 par millimètre cube, le pourcentage des polynucléaires étant habituellement inférieur à 15. Ces polynucléaires ne sont pas tous morphologiquement normaux, on remarque pycnose, nucléoschisis, raréfaction des granulations, granulations grasseuses, réaction iodophile variable, enclavements basophiles.

Enfin, la diminution des formes adultes des polynucléaires n'entraîne généralement pas l'apparition de formes myélocytaires ou myéloblastiques.

Les lames colorées ne montrent guère que des cellules appartenant à la série lymphocytaire et monocyttaire, leur pourcentage est très élevé, bien que leur nombre absolu soit au voisinage de la normale.

La série rouge est à peu près indemne, il peut exister une légère anémie, des hématies granuleuses, réticulocytes, peuvent également apparaître.

Il n'y a pas de signes du lacet, les temps de saignement et de coagulation ne sont pas modifiés.

L'agranulocytose a une marche rapide, la terminaison est très souvent fatale.

Les lésions bucco-pharyngées sont rapidement ex-

tensives, les troubles fonctionnels augmentent, l'état général s'aggrave, les signes d'asthénie cardio-vasculaire s'accroissent, les bruits du cœur deviennent mous, arythmiques, le pouls est dépressible, filant, la dyspnée et la cyanose apparaissent, la mort survient au milieu de phénomènes de défaillance cardiaque. Souvent l'évolution est écourtée par des complications broncho-pulmonaires.

Les cas qui guérissent ne mettent pas à l'abri des retours offensifs qui sont d'ailleurs d'un pronostic très sombre. Mais dans les cas heureux, on assiste souvent à l'apparition d'une hyperleucocytose parfois considérable avec un pourcentage de polynucléaires tendant vers la normale.

Anatomie pathologique.

Les caractéristiques anatomo-pathologiques de l'agranulocytose, bien établies dans les travaux de Schultz et de Versé, et confirmées par la majorité des auteurs, se résument pour MM. Aubertin et Robert Lévy en quatre points essentiels :

1° Une altération de la moelle osseuse portant exclusivement sur le système granulocytaire ;

2° La rareté extrême ou la disparition absolue des polynucléaires qui en est le corollaire logique ; -

3° La diffusion et l'importance des lésions ulcéro-nécrotiques auxquelles n'est opposée qu'une réaction défensive très indigente ou même totalement absente ;

4° L'absence de signes anatomiques de métaplasie leucémique.

Les lésions ulcéro-nécrotiques apparaissent à l'autopsie beaucoup plus étendues que ne permettait de le soupçonner l'examen clinique.

Il existe presque toujours une gangrène, avec souvent pertes de substance de l'arrière-gorge. Ces lésions gangréneuses se retrouvent parfois au niveau des organes génitaux (vulve, vagin, col utérin), l'œsophage, la muqueuse gastrique, l'intestin présentent des lésions nécrotiques sans aucun symptôme péritonéal.

Du côté des organes hématopoïétiques, on est frappé à l'œil nu par leurs bonnes apparences trompeuses. Les ganglions et la rate sont peu modifiés, la moelle osseuse reste rouge dans les épiphyses des os longs et garde son aspect grasseux, physiologique dans les diaphyses.

Les poumons ont montré fréquemment des foyers broncho-pneumoniques paraissant avoir été un phénomène terminal. La plèvre était souvent libre ou tapissée de fausse membrane fibrineuse.

Le cœur, le péritoine étaient normaux, les reins souvent congestionnés, jamais il n'y avait de pus.

Microscopiquement on est frappé par le contraste existant entre l'intensité des lésions nécrotiques et la carence des foyers de réaction. La moelle rouge se révèle peu active : on y trouve des globules rouges, mais les cellules de la série granulocytaire neutrophile, depuis le myéloblaste jusque la forme adulte polynucléaire, sont très rares. Les mégacaryocytes persistent dans les organes hématopoïétiques, on constate une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Mais bien plus importantes pour nous sont les formes atypiques de l'agranulocytose.

Elles sont beaucoup plus fréquentes que les formes pures, leur association avec un autre syndrome hémalogique en rend souvent le diagnostic délicat, enfin on retrouve souvent à leur origine une étiologie toxique ou infectieuse.

La définition de l'agranulocytose telle que l'a donnée Schultz est beaucoup trop restreinte pour englober toutes les formes que nous décrirons dans le chapitre des syndromes agranulocytaires.

Syndromes agranulocytaires en apparence primitifs.

Nous étudierons d'abord un certain nombre d'états pathologiques en apparence qui se rapprochent de l'agranulocytose de Schultz par une déficience nette du syndrome granulocytaire, mais qui en diffèrent cependant par des signes cliniques ou hématologiques tels que anémie, purpura et thrombopénie, l'ensemble consti-

tuant ce que l'on peut appeler « les formes associées de l'agranulocytose ».

I. — *Agranulocytose avec anémie.*

Dans les observations d'agranulocytose pure (les 79 cas rapportés par Hueber), on observe d'une façon constante une légère anémie, mais son taux reste supérieur à 3.000.000 d'hématies. Au contraire, dans certains cas, l'anémie est considérable et progresse rapidement.

Il y a disparition à la fois des globules granuleux et des hématies, les autres éléments restant normaux, cependant la disparition des globules blancs est plus rapide et les malades meurent non en anémiques mais en agranulocytaires, c'est-à-dire en infectés.

On peut citer par exemple les chiffres suivants :

Lauter : 3.000.000.

Bantz et Zadek : 2.600.000.

Friedemann : 2.500.000.

Perrin : 1.600.000.

Lipinski et Artymowska : 1.300.000.

Jacquelin, Célice et Langlois : 1.100.000.

Bickel et Hirsch : 700.000.

A côté de ces formes d'agranulocytose avec anémie, on peut trouver des agranulocytoses associées à une thrombopénie plus ou moins marquée.

II. — *Agranulocytose avec thrombopénie.*

La thrombopénie existe rarement seule, elle est en général associée à l'anémie qui peut rester modérée.

Le nombre des plaquettes est diminué, tel que les signalent certains auteurs.

David : 25.000.

Boccage et Filliol : 10.000 pour 3.000.000 d'hématies

Pfab : absence complète de thrombocytes.

Friedemann : 110.000.

Schaeffer : 150.000.

Ces malades présentent des hémorragies au niveau des téguments, des gencives, des viscères.

Le temps de coagulation est normal, mais le temps de saignement augmente. Le signe du lacet est souvent positif.

On peut, en outre, rencontrer chez les mêmes malades une association d'agranulocytose avec thrombopénie et anémie.

III. — *Agranulocytose avec thrombopénie et anémie.*

Ces cas sont très voisins de l'aleucie hémorragique de Frank.

Le phénomène primordial est la neutropénie, à laquelle s'associent les autres atteintes sanguines.

On peut citer les observations de Jacquelin, Célice et Langlois, de Aubertin, Blancstein et Lehmann, de Pempka Tadeeuz, de Bickel, de Marchand, de Ribadeau-Dumas et Poinot.

Ces formes à triple syndrome sanguin restent d'une interprétation délicate et semblent proche de l'aleucie.

Syndromes agranulocytaires, secondaires ou symptomatiques.

Dans ces formes, il est plus rare de rencontrer une agranulocytose pure ; plus fréquentes sont les formes associées à des états anémiques ou hémorragiques.

I. — Agranulocytose infectieuse.

Elles apparaissent soit au cours d'une septicémie, soit au cours de syndrome infectieux divers.

Au cours des septicémies nous envisageons surtout les septicémies avec hémoculture précocement positive, embolies cutanées septiques ou signes d'endocardite. L'état septicémique de la période agonique — s'il est plus fréquent — n'a plus la même valeur.

Le tableau clinique est celui d'une septicémie : le syndrome agranulocytaire risque fort de passer inaperçu si l'examen du sang n'est pas pratiqué et si les lésions ulcéro-nécrotiques de la muqueuse bucco-pharyngée d'ailleurs inconstantes n'attirent pas l'attention.

Il semble que l'agranulocytose paralysant les réactions défensives de l'organisme hâte l'évolution fatale ; toutefois il existe des cas de septicémie agranulocytaire qui ont guéri.

A l'opposé on a noté des syndromes agranulocytaires passagers au cours de septicémies où le malade a pu guérir de son agranulocytose, mais est mort de la septicémie ou de ses complications.

Les agranulocytoses apparaissant au cours d'infections localisées diverses peuvent donner à la maladie un aspect spécial et s'il existe des cas où l'agranulocytose évolue à l'état de pureté, elle s'associe souvent à des phénomènes anémiques et hémorragiques.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'infections aiguës, avec suppuration tels : abcès amygdalien, otite moyenne, suppuration rénale. La présence de pus au début de l'infection permet d'éliminer, en raison de l'évidente incompatibilité, la préexistence de l'agranulocytose. On peut se demander si des lésions initiales ne sont pas à l'origine de poussées septicémiques déclanchant l'agranulocytose.

II. — *Syndromes agranulocytaires d'origine toxique.*

Le syndrome agranulocyttaire peut encore apparaître au cours d'intoxications exogènes. Ces formes sont aujourd'hui bien connues, il s'agit souvent d'intoxication arsenicale. Mais si les arsenicaux trivalents sont le plus souvent en cause (novar), les arsenicaux penta-valents peuvent également être à l'origine d'un syndrome agranulocyttaire.

Il convient également de faire une place spéciale aux intoxications par les sels d'or, qui ont fourni un grand nombre d'observations de syndromes agranulocytaires (Brailion).

Le bismuth a pu être mis en cause dans de nombreux cas. On peut encore citer : le benzol, le dinotrophénol, les rayons X, le thorium X, comme facteurs d'agranulocytose.

Quoi qu'il en soit, le diagnostic de toutes ces formes d'agranulocytose ne peut être posé qu'après un examen hématologique. Cet examen montre toujours la disparition ou la rareté des éléments granuleux du sang. Dans la forme pure, Schultz avait donné pour symptôme important de l'agranulocytose l'existence d'une leucopénie intense.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES AVEC HYPERLEUCOCYTOSE

Il reste encore à discuter un élément de la définition de Schultz : *la leucopénie*.

Si dans la grande majorité des cas d'agranulocytose la leucopénie est considérable, il faut cependant faire une place à part aux formes d'agranulocytose avec hyperleucocytose qui se sont montrées devoir être classées tant au point de vue clinique qu'au point de vue numération des éléments granuleux parmi les syndromes agranulocytaires. D'ailleurs l'autopsie, chaque fois qu'elle a pu être pratiquée, a confirmé le diagnostic.

Nous étudierons donc ces formes d'hyperleucocytose au cours de l'agranulocytose.

Nous passerons rapidement sur les formes « dites de guérison » précédée de leucopénie et où l'hyperleucocytose accompagne l'amélioration clinique.

Nous nous attarderons davantage sur les formes d'hyperleucocytose au cours de l'évolution du syndrome agranulocyttaire. L'évolution de cette leucocytose pouvant se faire de façon très variable suivant les cas. Enfin, nous examinerons rapidement la possibilité de poser un pronostic d'après le chiffre de la leucocytose

Les leucocytoses de guérison.

Dans les syndromes agranulocytaires évoluant vers la guérison, parallèlement à l'amélioration des symptômes cliniques, il existe des modifications du sang.

Le phénomène essentiel de cette guérison est le développement d'une leucocytose. A mesure qu'elle se produit, on voit non seulement le chiffre total et le pourcentage des granulocytes augmenter mais cette réaction polynucléaire dépasse très souvent le but et pendant un temps variable le sujet garde une leucocytose assez considérable. Les éléments sont surtout les polynucléaires et les myélocytes. Enfin, après un certain temps également variable, le retour à la normale se fait progressivement.

Diverses observations mettent en évidence cette leucocytose de guérison bien connue aujourd'hui des auteurs classiques, nous en citerons quelques-unes :

OBSERVATION XVI (SABRAZÈS, MASSIAS et SARIC), p. 251.

Émilienne E., 23 ans, sténo-dactylographe, entre à l'isolement des contagieux, le 20 octobre 1919. Le début de la maladie remonte environ au mois d'août : pendant tout ce mois, elle avait été très fatiguée par la chaleur, ayant perdu l'appétit et maigrissant. En septembre, cette fatigue s'accrut ; la malade souffrit des dents pendant plusieurs jours et s'en fit arracher une. Vers le 20 septembre, époque présumée de ses règles, elle souffrit violemment de coliques, de courbatures, de céphalées, et présenta de la diarrhée, des vomissements bilieux et de la fièvre à 38°,2. Cet état persista jusqu'au

2 octobre: alternatives de diarrhée et de constipation dans les derniers jours ; état nauséux, fièvre oscillant de 38° à 39° , s'étant élevée le 25 au soir à $40^{\circ},2$ et à $39^{\circ},6$ le 28 au soir sans jamais de frisson. Le 16 octobre, tout semblait rentrer dans l'ordre, la température se maintenant à $36^{\circ},8-37^{\circ},2$ le 16 et le 17 octobre. Mais, le 18, sans cause apparente, réapparurent les vomissements et la température remonta à $38^{\circ},8-39^{\circ}$. Dans la journée du 19, la malade était tellement prostrée et lipothymique que son entourage craignit une issue fatale. Un ictère apparut, avec décoloration des selles. Il n'y eut pas d'hémorragie. C'est dans ces conditions que la malade fut transportée à l'hôpital.

Dans ses antécédents personnels on ne note aucune maladie antérieure. Ses règles ont toujours été régulières. Elle n'eut aucune grossesse. Elle aurait été « anémique » et passait pour nerveuse, impressionnable et émotive.

Son père est mort de « bronchite ». Sa mère est morte jeune de tuberculose ; elle a une sœur en bonne santé.

A son entrée à l'hôpital, la malade est somnolente, mais répond facilement à nos questions. Elle se plaint de courbatures douloureuses, d'abattement, « tout lui fait mal » ; elle présente des tendances lipothymiques dès qu'on veut l'asseoir. Sa température est à $37^{\circ},8$, le pouls est petit mais régulier à 140, la respiration à 26. Les téguments sont d'un jaune citron clair sans pétéchiés, sans éruption, sans prurit. Les muqueuses sont d'une pâleur extrême. La langue est saburrale; humide. Mauvaise denture, mais peu de gingivorrhagie. Les amygdales sont un peu volumineuses et rouges (l'examen ne montre que des cocci et quelques spirilles). Le foie n'est pas douloureux et ne déborde pas l'arc costal. La rate est percutable mais non accrochable, et ne semble guère augmentée de volume. On ne trouve aucun ganglion. L'auscultation cardiaque décèle des souffles anémiques. La tension artérielle est de 11-4, indice 4 (Pachon).

L'examen des appareils respiratoires et nerveux n'apprend rien. Les urines sont très colorées, couleur porto, contenant

des piments et des sels biliaires, de l'urobiline en grande quantité. Il n'y a pas d'albumine, ni de cylindre.

On pratique les examens de sang suivants :

Examen chimique :

Urée, 0,32 p. 1.000. Forte quantité de pigments biliaires et d'urobiline.

Examen biologique :

Temps de saignement, 6 minutes.

Coagulation non plasmatique, normale en 10 minutes.

Le caillot se rétracte spontanément et complètement en deux heures.

Résistance globulaire augmentée :

H1 à 36; H2 à 35 (hématies déplasmatisées).

Pas d'autolysines ni d'isolysines. Pas d'auto-agglutination des hématies.

Une hémoculture en bouillon simple et bouillon Veillon reste négative.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Le séro-diagnostic (T A B) est négatif.

Examen cytologique :

Hémoglobine, 40 p. 100.

Glob. rouges, 1.130.000.

Val. globul., 1,7.

Anisocytose, poikilocytose, hématies granuleuses à 3 p. 100 dont beaucoup sont macrocytiques.

Quelques normoblastes.

G. B., 1.800.

Pourcentage :

Lymphocytes.	80 p. 100	1.440 par mm ³
Monocytes.	20 —	360 —
Leuc. polynéutro	0 —	0 —

L'agranulocytose était donc totale.

La médication suivante fut instituée : injections stimulantes et toni-cardiaques (adrénaline, spartéine, strychnine), médication anti-infectieuse à base d'urotropine; injections intra-muscu-

lares de sang total citaté quifurent pratiquées selon le rythme suivant : 40 cm³ le 23, 60 cm³ le 25, 40 cm³ le 26, 40 cm³ le 27, 45 cm³ le 28, 60 cm³ le 29, 30 cm³ le 2 novembre (le sang nécessaire fut fourni par trois donneurs différents).

L'état de la malade reste stationnaire et inquiétant pendant 4 à 5 jours, puis un mieux se produisit dans l'état général, le 5 octobre, les règles réapparurent à leur date habituelle mais peu abondantes. La température qui oscillait entre 38° et 39°,5 tomba à 37°,5 le 27 et le 28, tandis que la malade manifestait de l'appétit. Dès lors, l'amélioration s'accrut progressivement ; une phlébite du membre supérieur droit en retarda cependant l'évolution. Mais finalement la malade était considérée comme guérie dès la fin de novembre.

DATES	21 oct.	25	26	27	29	30	4 nov.	13	27	8 déc.	11	26	29
Hémoglobine %	—	45	50	50	50	50	45	—	—	—	—	—	—
Hématies	1,130,000	1,136,000	1,116,000	1,110,000	1,112,000	1,114,000	1,302,000	2,000,000	3,162,000	4,340,000	5,500,000	5,500,000	5,500,000
Val. globul.	1,7	1,9	2,2	2,2	2,2	2,2	1,55	1,50	1,20	0,91	0,99	0,99	0,99
Hém. granuleux. . %	5	10	10	25	33	20	15	15	5	normal	normal	normal	normal
Normoblastes	0	1,6	3	3,6	11,85	2,5	1,07	0	0	0	0	0	0
Mégakaryoblastes	0	0	0,7	0,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leucocytes	1,800	10,029	35,800	29,800	24,200	13,640	14,880	13,640	12,400	19,840	14,800	14,700	14,700
Lymphocytes. %	80	40	10,8	7,2	5,55	8	12,84	8	18,56	21,4	23,94	20,38	25,75
Monocytes	20	2,5	4,2	1,8	1,60	1,50	2,14	1	4,06	10	2,95	9,40	9,12
» à n. lobé »	0	2	0,7	0,9	0	0,50	0	0	2,9	2	0,42	0,29	0,46
Myéloblastes	0	15,80	12,80	12,60	2,37	3,50	0	0	0	0	0	0	0
Myélocytes	0	0	0	0	6,32	0,50	0	0	0	0	0	0	0
Métamélocytes	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leuc. poly. neutro »	0	37,5	67,7	72,30	71,90	83	82	89,5	70,2	63	70,56	66,70	64,10
Indice nucléaire . »	0	177	162	161	120	200	242	288	292	253	296	295	292
Leuc. poly. éosino. »	0	0	0	0	0	0	0	0	3,80	3,10	2,10	1,95	0,82
Mastzellen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,30	0,42	0,70	0
Cell. de Türk	0	0	0	0	0	0	1,07	0	0,58	0	0	0	0
Globulins (s. lames)	peu	très peu	très peu	très peu	très peu	0	0	0	0	normal	normal	normal	normal
Isohémothérapie . . .	40 cc.	60 cc.	40 cc.	45 cc.	60 cc.	30 cc.	30 cc.	—	—	—	—	—	—
				le 28		le 2							

OBSERVATION publiée par ROBERT et CRACKE (Résumé de cette observation).

La malade est suivie depuis cinq ans par les auteurs pour divers troubles peu précis. Un examen du sang fait deux ans avant le début de la maladie avait montré 7.400 leucocytes, 46 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 50 p. 100 de lymphocytes.

Le 10 mars 1925, l'agranulocytose brusquement débuta.

A 18 heures exactement, la malade ressentit, après une journée normale, une asthénie extraordinaire. Les jours suivants cette asthénie si forte s'accompagnant d'une température à 39°,5 fit suspecter la grippe.

Le 12 mars, la malade était prostrée et avait une amygdalite intense. On trouve à ce moment 3.600.000 hématies et 2.000 leucocytes (100 p. 100 lymphocytes, pas un polynucléaire). Puis divers troubles psychiques se déclarèrent — délire, agitation — on assistait en même temps à une extension de la nécrose pharyngée au côté gauche et au développement d'une adénopathie sous-maxillaire et d'un œdème bleuâtre du visage. Puis apparition de purpura et d'une tuméfaction rouge d'un bras. Les jours suivants le taux des leucocytes reste inchangé.

Le 15 mars, une hémoculture est positive au streptocoque.

Le 17 mars une amélioration se dessine : l'angine s'améliore, les ulcérations régressent, la formule sanguine se modifie, les polynucléaires se régénèrent. On trouve 5.900 leucocytes et 32 p. 100 de polynucléaires. On incise à ce moment un abcès volumineux du bras.

Lorsque la malade fut guérie les médecins continuèrent l'observation. Ils virent en quelques jours le taux des leucocytes passer de 5.900 à 21.000, celui des granulocytes de 1.880 à 7.800 et celui des myélocytes de 0 à 5.800. (C'est la phase de leucocytose de guérison.) Puis après quelques semaines, ces

chiffres tombent un peu (16.000 leucocytes dont 10.500 polys) après l'incision de l'abcès.

Quoi qu'il en soit, pendant un mois le retour à la santé fut complet.

Le 18 mai changement radical dans la formule leucocytaire : 3.300 leucocytes dont 330 polys et pourtant la malade allait toujours très bien, n'avait pas de fièvre, n'accusait aucun trouble. Le 21 mai, 3 jours après le premier signe de la défaillance granulocytaire brusquement, à une heure fixe, elle eut des lipothymies et une brusque asthénie. Dès ce moment la fièvre s'alluma, sa gorge devint rouge, les ulcérations pharyngées réapparurent, l'hémoculture fut positive à la fois au streptocoque, au staphylocoque et à des bacilles indéterminés. On comptait 4.000 leucocytes sans polynucléaires. On avait en somme le tableau complet de la grande agranulocytose, la malade mourut le 26 mai, 4 jours après.

Il est cependant des cas où l'évolution vers la guérison s'est faite progressivement sans dépasser la normale. (OBSERVATION EHRMANN et PREUSS, article Chalier sur l'agranulocytose in *Sang*, n° 9, 1932.)

Éosinophilie.

L'éosinophilie au même titre que la myélocytose est souvent de bon pronostic mais facteur trop infidèle pour pouvoir baser vraiment son pronostic. Chez les malades ayant conservé de l'éosinophilie dans le sang, on voit dans la majorité des cas se dessiner une évolution favorable (Landsberg, von Domarus, Carnot, Delafont, Aiwre et Véran, Daouquin et Fleury, Braillon Jean). Plus rarement, la maladie se prolonge, le malade

de Reye qui avait 30 p. 100 d'éosinophiles a vécu plusieurs mois. Cette éosinophilie, en cas d'évolution favorable, augmente très rapidement. Il faut toutefois signaler des exceptions : le cas de Jedlicka (100 éosinophiles par millimètre cube), de Schultz 15 par millimètre cube furent suivis de mort.

Les leucocytoses à mononucléaires.

Moins fréquentes que ces formes de leucocytose de guérison, mais non moins intéressantes à connaître sont les formes d'agranulocytose au cours de l'évolution desquelles on voit survenir de l'hyperleucocytose.

Cette leucocytose peut être importante non seulement en considérant le nombre normal des mononucléaires en circulation, mais également en considérant le nombre total des leucocytes.

Nous étudierons l'évolution de ces leucocytoses à mononucléaires qui peut revêtir trois types différents, suivant que :

L'hyperleucocytose est un épisode passager au cours de l'évolution de l'agranulocytose ;

L'hyperleucocytose reste stationnaire ;

L'hyperleucocytose est progressive. Nous rapportons ici une observation inédite due à M. le docteur Løderich, M. Lichtenberg et nous-même.

Il s'agit d'un malade âgé de 47 ans, employé dans un établissement de carrosseries ; il entre dans notre service le 28 mai 1934, dans un état grave.

Histoire de la maladie. — En bonne santé apparente, il accuse, depuis quelques mois, une perte pondérale importante (20 kgr. environ), ses forces conservées lui permettent cependant de continuer son travail. Depuis un mois environ, il devient anorexique et asthénique; asthénie qui s'accroissant de plus en plus il se décide de se faire hospitaliser à Vaugirard 10 jours avant son entrée dans notre service.

A Vaugirard où sa température oscillait déjà entre 38° et 39°, il est envoyé dans le service de Stomatologie, où on lui extrait sans anesthésie et sans difficultés deux incisives inférieures.

A ce moment, les stomatologistes ne semblent pas avoir l'attention attirée sur l'état de sa muqueuse jugale, le malade ne s'en plaint pas non plus, mais dès ce moment, il ressent des difficultés pour ouvrir complètement la bouche.

En outre, dès ce moment, il tousse un peu et présente une à deux selles diarrhéiques par jour.

En résumé, il semble que le début a été progressif, par de l'asthénie, de la toux, de la fièvre oscillant entre 38° et 39°, et une diarrhée ocreuse qui va persister pendant son séjour dans notre service, tous ces symptômes se trouvant déjà groupés 10 jours environ avant son entrée dans notre service. Il n'y a pas eu d'épistaxis.

Aucun fait saillant n'est relevé dans ses antécédents, hérédocollatéraux ni personnels; il n'avait subi aucun traitement par piqûres, il n'y a pas de notion d'intoxication professionnelle ni ancienne ni récente.

A l'examen : le malade est dans un état de prostration assez marquée, mais ayant toute sa connaissance et répondant d'une façon assez précise aux questions, du moins les premiers jours. La température est à 39° et s'y maintiendra en plateau, le pouls bat à 120, non dissocié, faible mais régulier. Le facies est terreux, légèrement cyanosé, les conjonctives sont subictériques. La respiration est rapide et superficielle.

Dès qu'on l'approche on est frappé par l'odeur putride de l'haleine. L'examen de la bouche rendu difficile par un cer-

tain degré de *trismus*, montre une langue sèche, pâteuse et raccornie ; les dents rares sont dans un état misérable. Les amygdales, un peu pâles, ne sont pas hypertrophiées ; la muqueuse jugale paraît normale sauf à gauche où siège une ulcération. Cette ulcération unique, *franchement jugale*, se trouve en regard des dernières molaires inférieures, limitée en bas par la branche horizontale du maxillaire inférieur, qui est dénudée à ce niveau ; en arrière elle va vers le voile du palais, mais reste à un bon centimètre en avant du bord libre du pilier antérieur ; ses bords supérieur et antérieur se perdent en pleine joue, réalisant ainsi une ulcération de la taille d'une pièce de 10 fr., d'aspect franchement nécrotique ; les bords sont légèrement décollés et taillés à pic, le fond est irrégulier, recouvert d'un magma jaune-verdâtre et légèrement saignant. Un frottis a mis en évidence de nombreuses hématies, d'assez nombreux mononucléaires, de très rares polynucléaires et de nombreux fusos-spirilles et quelques germes banaux.

Les deux molaire en regard de l'ulcération s'ébranlent facilement à l'attouchement par l'abaisse-langue ; le stomatologiste les cueille avec la pince, l'os est profondément atteint, le stylet s'y enfonce sans effort. Il n'y a pas d'adénopathie satellite, sinon un petit ganglion dur indolore, sous-angulo-maxillaire.

Par ailleurs, l'abdomen est un peu ballonné, souple, le palper ne réveille ni gargouillement ni douleur nulle part ; il n'y a pas de taches rosées. Les selles, le foie déborde légèrement le rebord costal, il n'est pas sensible. La rate est percutable sur 4 travers de doigt, mais on ne sent pas son pôle inférieur.

Le système ganglionnaire est indemne.

Aux deux bases pulmonaires il existe des râles sous-crépittants, mais il n'y a pas de matité ni souffle.

Les bruits du cœur sont sourds, la T. A. est basse, 9 1/2-5 au Vaquez. Les réflexes sont normaux.

Notons un fait qui a déjà été signalé dans l'agranulocytose, la présence au niveau de la face antérieure des deux avant-bras et empiétant sur les bras de grands placards érythéma-

teux avec infiltration œdémateuse, œdèmes durs gardant le godet et empêchant toute prise de sang au pli du coude. Ainsi que l'apparition au niveau des traces de piqûres aux veines des poignets, de traînées rouges remontant le long des veines intéressées. Il n'y a pas de purpura.

Les urines sont troubles, mais ne contiennent pas d'albumine ni sucre, il n'y a pas non plus de pigments ou sels biliaires.

Une *hémoculture* pratiquée le 30 mai en milieu ordinaire et en milieu anaérobie *ne poussera pas*.

Le B.-Wassermann est négatif dans le sang ; l'urée sanguine est de 0 gr. 54. La résorcine est de 92 dans le sang mais le malade est fort pyrétique.

Un premier examen hématologique est pratiqué le 31 mai :

Signe du lacet négatif.

Temps de saignement et coagulation normaux.

Hémoglobine au Tallquist 55 p. 100

Globules rouges 3.246.000

Globules blancs. 17.100

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles. . . . 11 p. 100

— basophiles 0 —

— éosinophiles 0 —

Lymphocytes 1 —

Grands mononucléaires 3 —

Moyens monos 77 —

Myélocytes 3 —

Formes de transition 5 —

Malgré la leucocytose, il est à noter que le chiffre des granulocytes est diminué non seulement d'une façon relative 11 p. 100, mais d'une façon absolue, car nous ne trouvons que 4.880 par millimètre cube (le chiffre normal étant d'environ

4.000 par millimètre cube) ; par contre, le chiffre global des mononucléaires de toutes sortes est nettement augmenté : 81 p. 100 et 13.850 par millimètre cube (le chiffre normal étant d'environ 4.800 par millimètre cube). Notons la présence d'éléments embryonnaires : 3 myélocytes et 5 formes de transition.

Nous n'avons pas rencontré, malgré la diminution du chiffre des hématies, des lésions anémiques des hématies, ni d'hématies nucléées.

Évolution. — Le traitement se borne à des lavages de bouche à l'eau oxygénée, et à des attouchements au novar ; et pendant 2 jours une injection quotidienne intra-veineuse de novar (0 gr. 15) qu'on abandonne aussitôt après le résultat de l'examen du sang.

L'état général empire, la prostration s'accroît, la diarrhée ocreuse continue ; la température se maintient en plateau à 39°.

Le 1^{er} juin on pratique à la fémorale une première transfusion de 350 cmc. de sang (groupe IV) bien tolérée.

Dans l'après-midi du même jour, on pratique un nouvel examen du sang :

Globules rouges	3.480.000
Globules blancs	20.000

augmentation légère du nombre des hématies et des globules blancs.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles.	9 p. 100
— basophiles	0 —
— éosinophiles.	0 —
Lymphocytes	2 —
Grands monos	7 —
Moyens monos	73 —
Myélocytes	2 —
Formes de transition	7 —

notons que le nombre relatif et absolu des granulocytes se

trouve diminué par rapport au chiffre normal, et celui de l'examen précédent malgré la transfusion (9 p. 100 et 1.818 par mmc.) alors que le chiffre des mononucléaires augmente encore (82 p. 100 et 16.564 par mmc.). Ce fait va s'accroître lors d'une seconde transfusion et la leucocytose augmentera.

Deuxième transfusion de 400 mmc. pratiquée le 2 juin, est suivie de quelques frissons, mais relativement bien tolérée.

Un nouvel examen de sang montrera une nouvelle augmentation du nombre des hématies et des globules blancs, aux dépens des mononucléaires :

Globules rouges	3.520.000
Globules blancs	22.666

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.	7	p. 100
— basophiles	0	—
— éosinophiles	0	—
Lymphocytes	2	—
Grands monos	3	—
Moyens monos	81	—
Myélocytes	1	—
Formes de transition	5	—

Le nombre des granulocytes est de 1.582 par mmc.

Le nombre des mononucléaires est de 19.436 par mmc.

L'état du malade est de plus en plus mauvais, localement l'ulcération est atone, et dans la nuit du 3 au 4 juin, c'est-à-dire après environ 17 jours de durée apparente de la maladie, le malade meurt subitement au cours de soins de toilette.

A l'autopsie. — Le cadavre, mal conservé, ne nous permet pas des examens histologiques.

Poumon : Droit. — Adhère à la plèvre par son lobe supé-

rier (adhérences anciennes) qui est très œdématisé, congestif à la base, il n'y a pas de lésions tuberculeuses.

Poumon : Gauche. — Hépatisation de tout le lobe inférieur avec gros œdème, il présente de petits abcès sous-pleuraux à différents stades, mais pas de lésions tuberculeuses. Sous la plèvre pariétale, quelques ecchymoses.

Les ganglions médiastinaux sont normaux.

Le péricarde est normal, le cœur est gros, mou, dilaté surtout aux dépens du ventricule gauche, mais il n'y a pas d'endocardite.

A l'ouverture de l'*abdomen*, il n'y a pas d'ascite, ni de réaction péritonéale. Le *foie est gros*, pesant 2.670 gr., pâle, presque exsangue. Il existe une périsplénite totale récente, car les adhérences se détachent très facilement ; l'épiploon qui y adhère se décolle de même avec aisance. La *rate est grosse*, pesant 460 gr., molle, diffluente, et de couleur foncée.

Les surrénales sont pourries. Les 2 reins sont *augmentés de volume* et dans le rein droit on trouve un nodule de la taille d'une lentille, abcédé.

Sur l'intestin grêle et sur le cæcum il existe de nombreuses petites ecchymoses. A l'ouverture de l'intestin on constate sur le bord libre du grêle depuis la valvule de Bauhin et jusqu'à environ 30 cm. de là, des *ulcérations* de la taille d'une pièce de 50 centimes ou de 1 fr., siégeant au niveau des plaques de Peyer, mais ayant toutes leur grand axe perpendiculaire au grand axe intestinal. A l'ouverture du cæcum on trouve une énorme ulcération serpiginieuse recouvrant presque toute sa surface muqueuse, ulcération couverte de tissu sphacélé ; au-dessus, sur le côlon ascendant, une nouvelle ulcération grande comme une pièce de 5 fr. ; aucune n'avait dépassé la musculuse.

Les ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux étaient intacts.

Dans la thèse de R. Limoge 1932, on retrouve une observation d'hyperleucocytose progressive :

Mlle Q.... 22 ans, domestique, entre à l'hôpital de Fontainebleau le 27 juillet 1931, pour une angine. On ne retrouve aucun antécédent personnel ni héréditaire.

14 juillet. — Une angine ne nécessitant pas l'interruption du travail, les règles apparaissent à leur date habituelle.

23 juillet. — La fièvre apparaît forçant la malade à s'aliter.

25 juillet. — On note quelques taches purpuriques sur les membres inférieurs.

27 juillet. — La malade qui paraît de constitution robuste est pâle, son teint est plombé. Elle ne paraît pas amaigrie. Température 40°,2. Pouls 100. Trismus, dysphagie.

L'examen de la gorge montre un pharynx rouge, les amygdales droites volumineuses, un enduit sphacélique gris verdâtre mais ne saignant pas. Langue saburrale, haleine fétide, pas d'adénopathie cervicale, sous-angulo-maxillaire, sus-claviculaire, inguinale.

Seule la région sous-maxillaire est douloureuse.

Éléments purpuriques sur les membres inférieurs.

Foie et rate sont normaux.

Tension 11,4, urines normales, légèrement albumineuses.

Pas de troubles digestifs.

Le frottis et la culture du pharynx montrent une flore abondante mais banale.

28 juillet. — Hémorragie pharyngée importante se déclare et se produit malgré l'injection de 400 cmc. de sérum anti-gangréneux et absorption de Cl^2Ca .

Apparition de larges taches ecchymotiques ayant l'aspect d'hématome.

La température reste à 40°. Pouls 105.

Examen des urines, négatif.

Temps de saignement, 19 minutes. Temps de coagulation, 5 minutes. Signe du lacet, négatif.

Gorge, formation d'escharres sur l'amygdale droite, luette, pilier antérieur. La paroi postérieure du pharynx semble être intéressée également par le processus nécrotique.

La déglutition est difficile, les liquides refluent par le nez.

On ne constate pas de réactions ganglionnaires appréciables.

L'hémoculture sur bouillon reste stérile.

L'examen du sang montre une leucocytose à 8.000, avec 10 p. 100 de polys granuleux (le détail de la formule est donné dans le tableau à la fin de l'observation).

29 juillet. — État stationnaire. La température descend à 39°. Un examen du sang pratiqué avant et après injection d'adrénaline montre le nombre de globules rouges inchangé. Le nombre des globules blancs, de 5.800 devient 6.400, mais les polynucléaires ne passent que de 638 à 680 par millimètre cube. L'augmentation ne se fait donc que sur les mononucléaires.

30 juillet. — L'état général s'aggrave progressivement. La température oscille autour de 40°. Le pouls est à 100, 120. Les hémorragies buccales sont presque continues, et l'on doit avoir recours aux transfusions parfois bi-quotidiennes. Un examen de sang pratiqué ce jour même montre une anémie de 1.940.000.

La formule blanche est sensiblement la même avec apparition de quelques éosinophiles.

2 août. — L'état du pharynx est de plus en plus grave. Amygdales, voile du palais, base de la langue continuent à se nécroser et à saigner. Les transfusions ne donnent que des améliorations passagères. La température se maintient à 40°. Le pouls 110, 120. Les urines sont complètement normales.

3 août. — L'examen du sang révèle : G. R., 885.000 ; G. B., 10.500 avec 8 p. 100 de polynucléaires. Pas d'éosinophile.

5 août. — Amélioration passagère, congestion pulmonaire droite.

L'auscultation cardiaque révèle des souffles anémiques.

Température 40°. Pouls 120. Examen du sang : G. R., 1.875.000 ; G. B., 18.000 ; Polys, 0.

6 août. — La malade meurt. G. R., 685.000 ; G. B., 10.100.

En sept jours, le total des transfusions dépasse 2 litres de sang.

Autopsie. A l'ouverture de la plèvre gauche on constate un épanchement séro-hémorragique minime.

La plèvre droite ne contient pas de liquide, mais une adhérence au niveau du sommet.

Les deux poumons sont œdématisés, aucun foyer purulent ni hémorragique. Pas de broncho-pneumonie.

Le péricarde contient une petite quantité de liquide séreux. Le cœur est normal. Pas d'endocardite.

Organes abdominaux macroscopiquement sont normaux.

Foie, rate, reins, présentent un aspect et un volume habituels.

Le corps thyroïde est le siège d'un volumineux infarctus hémorragique.

Des prélèvements des différents organes et os ont été faits pour l'examen histo-pathologique, dont on trouve un compte rendu très détaillé dans la thèse de Robert Limoge à qui nous empruntons cette observation.

Il suffit de dire qu'il confirme le diagnostic d'agranulocytose.

Jean SABRAZÈS et René SARIC dans leur observation XI de leur volume *Angines lympho-monocytaires, Agranulocytose, Leucémies leucopéniques*, page 193, donnent un exemple d'un épisode passager d'hyperleucocytose au cours de l'évolution de la maladie.

Il s'agit d'une jeune fille M. M., âgée de 24 ans, domestique qui entre le 15 avril 1933 à l'hôpital d'isolement. Le 10 avril elle avait eu de la dysphagie, de la courbature et quelques frissons. Elle constata des points blancs sur les deux amygdales. Ces phénomènes s'accusent dans les trois jours qui suivent.

Dans la journée du 14 avril, de grands frissons, des sueurs abondantes, une température à 39° nécessitent l'appel du médecin qui, constatant la présence d'exsudats blanchâtres dans l'arrière-gorge, injecte sous la peau 30 centimètres cubes

de sérum antidiphthérique de l'Institut Pasteur et conseille l'envoi à l'hôpital.

Dans les antécédents personnels on relève une rougeole de l'enfance sans complications ; des angines à répétition ; des règles douloureuses et abondantes ; un panaris de l'index gauche (tourniolo), consécutif à une piqure par arête de poisson, évolue en février 1933. Il ne s'est pas accompagné de lymphangite apparente, mais la suppuration a traîné, de sorte qu'en avril, date à laquelle nous examinons la malade, ce panaris n'était pas complètement guéri.

Dans les ascendants, on ne nous signale rien de bien particulier.

Au moment de l'entrée dans notre service, la malade se présente à nous pâle, très abattue, baignée de sueur, oppressée. Elle respire bouche ouverte ; l'haleine est fétide, la température est à 39°, le pouls à 120 et la respiration à 30. L'arrière-gorge montre un aspect pseudo-membraneux, bilatéral, obstruant presque le pharynx ; les deux amygdales sont tuméfiées. Le nez est bouché, sans jetage ; la voix est nasillarde. Des débris pseudo-membraneux mis dans l'eau ne se désagrègent pas. On trouve de petits ganglions sous-maxillaires des deux côtés, non douloureux ; il n'y a pas d'adénopathie rétro-cervicale, ni carotidienne, ni sus-épiphrénique. On palpe des ganglions axillaires et inguinaux. La rate déborde d'un travers de doigt le rebord costal ; elle a une consistance ferme et n'est pas douloureuse. Il n'y a ni purpura ni hémorragies. La tension artérielle est de 15-7-3 (Pachon). La diurèse se fait bien (900 cm³), sans albuminurie.

On pratique : 1° Un ensemencement des productions amygdaliennes sur sérum coagulé, pour la recherche du bacille diphthérique ;

2° L'examen direct de frottis. Il montre : a) un nombre de cellules variables suivant les points. On y trouve des nids de *polynucléaires* associés à quelques lymphocytes et à des cellules épithéliales de l'arrière-gorge ; b) une flore microbienne

dense et variée : il est des territoires où abondent des diplocoques ne formant pas de chaînes et ne se présentant pas non plus en amas réguliers comme des staphylocoques. Ces cocci ne sont pas des pneumocoques, encore que l'on trouve çà et là quelques germes de ce type. Essaimés dans tous les points de la préparation, nous voyons de gros bâtonnets trapus, à bouts le plus souvent arrondis. On remarque aussi quelques bâtonnets de même calibre, mais sinueux et, çà et là, des éléments de leptothrix. Parmi les microbes ne prenant pas le Gram, on relève de très rares bacilles fusiformes, d'assez nombreux spirochètes du type de l'association fusospirillaire de Vincent.

3° Examen du sang :

Hémoglobine, 90 p. 100 ;

Globules rouges, 4.500.000 par millimètre cube.

Les hématies granuleuses sont en très petit nombre ; on trouve quelques globules rouges nucléés à cytoplasme très polychromatophile.

Les plaquettes sont très inégales, mais ne paraissent pas diminuées de nombre.

Globules blancs, 24,800 par millimètre cube.

Rapports leucocytaires :

Cellules lymphoïdes . . .	38 p. 100	9.334 par mm ³
Lymphocytes	5 —	1.260 —
Monocytes	25 —	6.200 —
Leucocytes polynucléés neutrophiles	23 —	5.754 —
Cellules d'irritation de Türk.	9 —	2.252 —

Formule nucléaire des poly. neutro. :

I = 0 ; II = 28 ; III = 52 ; IV = 20 ; V = 0.

Valeur nucléaire : 292.

Parmi les cellules que nous avons étiquetées lymphoïdes, il en est qui sont des monocytes jeunes à noyau finement réticulé et nucléolé, cellules que l'on pourrait qualifier de monoblastes ; d'autres sont de grands éléments à énorme noyau spongoïde ; d'autres sont de véritables cellules hémocytoblastiques. On voit aussi des cellules histiocytaires faisant transition aux monocytes, quelques-unes plus ou moins lymphoïdes. On rencontre quelques monocytes géants, à noyau multilobé. Dans le groupe des lymphocytes, il existe quelques prolymphocytes. Dans un bon nombre de lymphocytes on dépiste des granulations azurophiles envacuolées. Signalons aussi des modifications nucléaires des neutrophiles du type nucléoschisis, et une multinucléarité considérable jusqu'à sept lobes de quelques-uns de ces leucocytes.

4° Des hémocultures en bouillon simple et en bouillon Veillon pour anaérobies restent négatives.

5° Examen du pus du panaris :

Au point de vue cellulaire, c'est l'image habituelle du pus ; cependant on remarque un bon nombre d'éléments cellulaires mononucléés.

Au point de vue microbien, très nombreux cocci, les uns en amas, les autres en courtes chaînettes (association staphylocoque-streptocoque).

Étant donné ce syndrome on pratique, le 15 avril au soir, une injection de 100 centimètres cubes de sérum antidiphthérique ordinaire de l'I. P., 50 centimètres cubes par voie intra-musculaire, 50 centimètres cubes sous la peau et on fait de grands lavages de l'arrière-gorge au bock, lavages légèrement antiseptiques.

Le 16 avril, l'état est le même ; température 38°,5 ; pouls à 120 ; respiration à 30. On injecte à nouveau 80 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

Dans la journée, on reçoit la réponse de l'Institut Pasteur : Staphylocoques ; pas de bacilles diphtériques.

De nouveaux ensemencements donnent, le 17, des staphylocoques, et, en outre, un bacille diphtérique moyen (mais

cette culture, sur sérum coagulé, d'un bacille ressemblant morphologiquement au bacille diphtérique moyen, a été très tardive : 36 heures).

Le 18, même culture de staphylocoques seulement. Le soir, état stationnaire de la malade.

Le 17 avril, on retrouve la malade sans aucun changement, ni local ni général ; on injecte 80 centimètres cubes de sérum antidiphtérique et on y adjoint 40 centimètres cubes de sérum antigangréneux polyvalent de l'Institut Pasteur. Dans la journée, on pratique une transfusion de 300 centimètres cubes de sang citraté dans une veine du coude.

Le 18 avril, devant l'échec de la thérapeutique antidiphtérique (250 centimètres cubes en 48 heures) et en raison de la négativité desensemencements, et examens directs, à cet égard, on abandonne cette sérothérapie ; mais, vu l'état de l'arrière-gorge, on maintient les injections de sérum antigangréneux (80 centimètres cubes ce jour), que l'on continuera les jours suivants : 80 centimètres cubes le 19 ; 50 centimètres cubes le 20 ; 40 centimètres cubes le 21. On procède à un abcès de fixation par injection de térébenthine.

Dans la journée, la malade a une diarrhée transitoire et une métrorragie de moyenne abondance.

Un nouvel examen de sang donne les résultats suivants :

Globules rouges, 4.450.000 par millimètre cube ; anisocytose et poikilocytose ; pas de globules rouges nucléés.

Les plaquettes paraissent être de nombre sensiblement normal sur les préparations.

Globules blancs, 31.000 par millimètre cube.

L'aspect morphologique est étonnant, et bien différent de celui de la veille : on a l'impression d'une leucémie aiguë à cellules lymphoïdes. Il y a une prédominance énorme de cellules lymphoïdes, de grandes cellules en bon nombre à noyau clair, leptochromatique, finement réticulé, à grand liséré cytoplasmique basophile. Mais on ne voit pas une seule mitose. Il y a des lymphocytes normaux et d'autres de grande taille, mais relativement peu de prolymphocytes. On

rencontre quelques cellules de Türk développées aux dépens des cellules lymphoïdes de grande taille. Les polynucléaires sont excessivement réduits de nombre et souvent pycnotiques; ils ont généralement trois noyaux, les formes uninucléées sont très-rares, il n'y a pas non plus de multinucléarité excessive comme lors du précédent examen.

Formule leucocytaire :

Cellules lymphoïdes . .	90 p. 100	27.900 par mm ³ .
Monocytes	6 —	1.860 —
Leuc. poly. neuro. . .	4 —	1.240 —

Il est à remarquer que cet aspect étonnant du sang, réalisant une sorte d'agranulocytose aiguë, mais doublée d'une *hyperleucocytose considérable*, que l'on ne retrouvera d'ailleurs plus, est apparu le lendemain de la transfusion du sang dans la veine. La réponse a donc été une leucocytose à 31.000 avec grande prédominance de cellules lymphoïdes originelles, en bon nombre indifférenciées (cellules hémocytoblastiques). Remarquons que tous les sujets auxquels on fait une transfusion de sang ne réagissent pas ainsi : chez une femme atteinte d'une anémie grave hyperchrome on a noté sous l'influence de la transfusion une légère leucocytose et une poussée de polynucléaires, plutôt qu'un afflux de grandes cellules lymphoïdes comme ici.

Le 19 avril, la température du matin étant à 37°,4, celle de l'après-midi à 39°,4, la respiration à 29, l'urine à 1.000 centimètres cubes, une détente se produit : l'arrière-gorge se déterge, les signes généraux s'atténuent; les ganglions et la rate ne se modifient pas. La plaie de l'index gauche, malgré les pansements antiseptiques, reste atone et suintante.

Nouvel examen du sang :

Globules blancs : 20.000 par millimètre cube.
Plaquettes peu nombreuses.

Au point de vue morphologique : toujours grande prédominance de cellules lymphoïdes, quelques-unes à granulations azurophiles (envacuolées ou non suivant les cellules), d'autres sans granulations. Quelques grandes cellules nucléolées, qui sont des monocytes jeunes à noyau réticulé, à grande expansion cytoplasmique contenant parfois jusqu'à cinq vacuoles (histiocytes monoblastiques). A noter une très grande inégalité de taille de ces cellules lymphoïdes, les unes naines, les autres, pour la plupart géantes, dépassant 15 μ . En somme beaucoup de cellules anormales macro-monocytoïdes, dont quelques-unes endothélioïdes. On ne voit pas de mitose. Les polynucléaires sont toujours rares, moins cependant que la veille (4 à 8 p. 100) ; il existe quelques mastzellen (1 p. 200 cellules environ) ; dont certaines ont des granulations bizarres en bâtonnets, fait à noter, car les perturbations dans l'évolution des granulations des mastzellen ont été peu étudiées. On ne voit pas un seul promyélocyte ; quelques leucocytes polynucléés neutrophiles ont des granulations grasseuses (formes de souffrance). Présence de quelques globules rouges nucléés, mais très rares.

Le 20 avril, l'amélioration continue, localement surtout où les couennes nécrotiques sont bien moins épaisses.

Examen du sang :

L'état des globules rouges n'est pas mauvais ; il y a peu d'anisocytose ; pas de poïkilocytose.

Beaucoup plus de plaquettes, de taille très inégale, que précédemment.

Globules blancs : 15.000 par millimètre cube.

Formule leucocytaire :

Cellules lymphoïdes	32 p. 100	4.800 par mm ³ .
Lymphocytes	9 —	1.250 —
Monocytes.	30 —	4.500 —
Leuc. poly. neutro.	29 —	4.450 —

Formule nucléaire des leuc. poly. neutro. :

$$I = 12 ; II = 64 ; III = 24 ; VI = 0$$

Valeur nucléaire : 212.

Il est remarquable de constater l'apparition des polynucléaires coïncidant avec l'amélioration clinique, et même on retrouve des cellules très jeunes de la lignée myélocytaire. Mais il existe toujours de très nombreuses grandes cellules lymphoïdes, quelques-unes du type monoblastique. On rencontre même des cellules hémohistioblastiques lymphoïdes, à noyau spongoïde. Pas de corps d'Auer dans les cellules lymphoïdes. Pas de myéloblastes pro-neutrophiles ou pro-éosinophiles. L'absence d'éosinophiles a été constatée depuis le début de la maladie.

Du 21 au 24 avril, la température se maintient entre 36°,2-36°,8, le matin, 37°-37°,2 le soir, le pouls oscille de 90 à 95 ; la respiration de 16 à 19 ; le taux de l'urine est d'environ un litre par jour.

Malgré ces particularités de la courbe paraissant en faveur d'une amélioration, la malade très abattue, a des transpirations profuses, et, bien que l'arrière-gorge soit actuellement dépourvue de tout exsudat, le volume des ganglions et de la rate n'a pas rétrocedé. La plaie du doigt, pansée régulièrement, va mieux.

24, 25 avril. La température s'élève à 37°,4-37°,6 et le pouls monte à 100. On note des douleurs articulaires fugaces et mobiles.

Un examen de sang montre un assez bon état des hématies, avec un peu d'anisocytose et quelques hématies en pessaire. On ne voit pas de globules rouges nucléés.

Le nombre des globules blancs est entre 9.000 et 10.000 par millimètre cube.

Les plaquettes sanguines sont en nombre réduit comparativement aux globules blancs ; on peut les dénombrer aux environs de 60 à 80.000 par rapport à ces derniers.

Formule leucocytaire :

Cellules lymphoïdes	22 p. 100	2.200 par mm ³
Lymphocytes.	24 —	2.400 —
Monocytes	38 —	3.800 —
Leuc. poly. neutro.	16 —	1.600 —

Formule nucléaire des leuc. poly. neutro. :

$$I = 19 ; II = 42 ; III = 39.$$

Valeur nucléaire : 220.

Les cellules lymphoïdes prédominent moins, mais sont toujours nombreuses. Elles correspondent, tantôt à des macrolymphocytes, tantôt à des lymphoblastes, tantôt à des monoblastes. Il n'y a pas d'hémohistioblastes. On trouve quelques monocytes de grande taille. On ne rencontre pas une seule mitose.

Le 26 avril, la température reste à 36°,8 ; l'abcès de fixation a été ouvert, ce qui a amené une chute de température. Le pouls est rapide, à 104. Cette situation dure jusqu'au 29 avril, date à laquelle il se produit une nouvelle ascension thermique à 38°,4, le pouls étant à 100, tandis que la diurèse diminue à 800 centimètres cubes.

Le 1^{er} mai, la température monte à 40°,4, le pouls à 120, 130 ; la respiration est à 30 ; la diurèse à 800. La reprise de fièvre, sans frissons, avec dysphagie, poussée amygdalienne érythémateuse à droite, adénite douloureuse de la région rétro-carotidienne, du même côté, érythème scarlatiniforme généralisé et arthralgies, tout cela est annonciateur d'une aggravation qui se marque bientôt par de la dyspnée, une hypoacousie bilatérale, des râles de bronchite, une chute de tension artérielle à 11-6 (auscultatoire, on s'était efforcé de prévenir les accidents sériques en donnant une potion au salicylate de soude). Tandis que la température montait à 40°, l'éruption devenait purpurique, un véritable *purpura hémorragique* se manifestait avec épistaxis. La diurèse diminuait ;

l'albuminurie s'élevait à 0,70 ; cylindrurie sans hématurie. L'auscultation du cœur révèle un bruit de galop à la pointe.

Le 2 mai, l'éruption s'est accusée dans le sens purpurique. L'application de glace sur la région précordiale suffit à faire apparaître des pétéchies, le temps de saignement à l'oreille atteint 16 minutes ; le début de la coagulation se fait au bout de 5 minutes (goutte sur lame). La fièvre est entrecoupée de frissons ; le pouls est très rapide ; le rythme cardiaque est du type embryonnaire ; il y a une oligurie très marquée. Enfin l'apparition de signes de congestion pulmonaire et de crachats rouillés sont de mauvais pronostic ; tension artérielle 13-7 (Pachon).

Finalement le malade succombe aux phénomènes croissants d'insuffisance cardiaque, le 3 mai. L'augmentation de volume de la rate et des ganglions étant restée *ne varietur*.

Un frottis de sang montrait alors très peu d'hématies granuleuses ; pas de globules rouges nucléés ; peu d'anisocytose et poïkilocytose ; très peu de plaquettes (à peine cinq fois le nombre des globules blancs qui était très réduit).

La leucopénie est au-dessous de 2.000 par millimètre cube. Les polynucléaires ont cependant augmenté de nombre dans le pourcentage ; il y a quelques monocytes de grande taille, quelques métamyélocytes, quelques cellules de Türk (du type polylimphoblastique, hémocytoblastique ou du type hémohistioblastique).

Formule leucocytaire :

Cellules lymphoïdes	18 p. 100	360 par mm ³	
Lymphocytes.	12 —	240 —	
Monocytes.	19 —	380 —	
Leuc. poly. neutro.	46 —	920 —	
Métamyélocytes.	2 —	40 —	
Cellules de Türk	3 —	60 —	

Une nécropsie, très limitée, fut seule possible, et pratiquée

six heures après la mort. Elle permet de faire les examens suivants :

1° Frottis de rate (obtenu par ponction au trocart) :

Streptococcie massive, chaînettes courtes ou longues extra ou intra-cellulaires en véritable culture. L'image cellulaire est la suivante :

Beaucoup de monocyles ; un assez grand nombre de cellules volumineuses d'aspect polyédrique, étalées (type réticulo-histiocytaire), parfois conjugués ; peu de lymphocytes, très peu de polynucléaires.

2° Frottis d'un ganglion axillaire :

Diplocoques abondants, Gram-positifs ; quelques chaînettes longues et nettes. Pas d'autres microbes. Cependant, ici, la densité microbienne est bien moindre que dans la rate.

Au point de vue cellulaire, il y a toujours une très grosse prédominance des formes réticulo endothéliales, et des lymphocytes qui sont nombreux ; il en est de grande taille, il y a relativement peu de prolymphocytes. Parmi les cellules lymphoïdes on en trouve de gros volume, répondant aux formes vues dans le sang. Toujours pas de mitose. Très rares polynucléaires (on peut parcourir des champs pendant 10 minutes sans en trouver un seul) ; il n'y a pas de plasmocytes.

3° Coupes histologiques d'un ganglion axillaire recueilli 6 heures après la mort :

Coloration au bleu de toluidine après fixation au Bouin :

Adénite dans laquelle des territoires sont farcis de microbes (streptocoques). Ce ganglion ne montre pas d'abcès. Pas de polynucléaires ; lymphocytes cytolysés réduits à des ombres, raréfiés : c'est une véritable culture microbienne dans ces coupes ; les foyers sont bordés par un tissu ganglionnaire où les lymphocytes sont plus vivaces, et dans lesquels on trouve des lymphoblastes et des prolymphoblastes (hémocytoblastes) parfois transformés en cellules de Türk, à très large liséré cytoplasmique. Dans les capillaires ectasiés de ce ganglion, nous voyons de telles cellules lymphoblastiques, muées en cellules de Türk, ce qui explique que nous en ayons trouvé

de nombreuses dans le sang. Ectasies vasculaires considérables des territoires cytolisés ; réactions du réticulum (cellules réticulo-endothéliales ; fibrocytes ; cellules histiocytaires libres ; plasmocytes) ; quelques mastzellen, pas d'éosinophiles ; pas de polynucléaires ; pas de réaction myéloïde.

Autour du ganglion, dans le tissu cellulo-adipeux, traînées de lymphocytes. Le ganglion montre des nappes de cellules sans que les cordons folliculaires et les centres germinatifs soient apparents.

Colorations May-Giemsa :

On retrouve les mêmes images et les charges en streptocoques, sans qu'il y ait abcès. Pas de polynucléaires ; pas de figures de mitose.

Sur les préparations colorées par le Gram :

Chaînes de streptocoques en grand nombre dans les foyers nécrotiques qui sont dépourvus de polynucléaires. On ne retrouve ces chaînettes que dans les foyers nécrotiques et non dans les autres parties du ganglion dans lequel on remarque aussi des lésions de nécrose fibrineuse.

Enfin, un épisode d'hyperleucocytose restant stationnaire est mis en évidence par l'observation de MM. H. Cordier et G. Stibio (dans *le Monde Médical*, du 1^{er} mai 1934 : un cas mortel d'angine ulcéro-nécrotique avec syndrome agranulocytaire).

R... sous-lieutenant, 21 ans, antécédents père, mère et frère en bonne santé. Enfance malade. Broncho-pneumonie à sept ans ; jusqu'à 8 ans, il a été soigné pour entérite, mais depuis il n'a jamais été malade et s'est développé normalement. Pendant son séjour au régiment il a assuré son service régulièrement et a supporté sans fatigue, l'entraînement parfois pénible d'un bataillon tirailleur marocain de type alpin. Toutefois les médecins et les camarades du bataillon ont été frappés de sa pâleur habituelle, de son teint et de ses lèvres.

Au cours des manœuvres de septembre 1933, il est soigné

pour une angine érythémateuse banale qui guérit au bout de quelques jours. A l'issue de ces manœuvres, il va en permission et sa famille remarque, chez lui, un état de lassitude assez prononcé.

Rentré de permission, le 5 octobre 1931, il s'alite le soir même, est d'abord soigné à domicile pendant deux jours pour une angine aiguë avec fièvre et il rentre ensuite à l'hôpital le 8 octobre 1931 avec le diagnostic « d'angine phlegmoneuse droite ».

Examen à l'entrée. — Œdème dur, lisse, du pilier antérieur de la fosse amygdalienne droite. Légère réaction ganglionnaire. Pas d'ulcération de la muqueuse. Température 39°. Les signes observés confirment le diagnostic d'entrée.

Le 11 octobre. — Fièvre persistante : 39°, 2, œdème dur, plus étendu couvrant tout le pilier antérieur. Trismus prononcé.

Le 15 octobre. — État local stationnaire. L'œdème est attribué à un abcès amygdalien, profond, mal drainé. Plusieurs recherches de l'abcès à la pince et au bistouri le long du pilier antérieur ne donnent aucun résultat. Aucune goutte de pus ne s'écoule de l'incision faite. Les jours suivants, les plaies opératoires prennent un aspect nécrotique, la fosse amygdalienne se tapisse d'un enduit grisâtre, d'odeur fétide, et qui se détache à la pince. On note une ulcération du même aspect sur le rebord alvéolaire de la dent de sagesse droite. Un prélèvement de l'enduit est effectué qui montre l'absence de bacilles de Loeffler.

L'examen des différents organes est négatif. Ni sucre ni albumine dans les urines. État général médiocre : facies pâle, fièvre oscillant entre 39° et 40° ; pouls à 130-140. Tension 14/7 au Vaquez. Traitement local : grands lavages au bock. Septicémie ; toni-cardiaques.

Le 19 octobre : on cesse la septicémie et on injecte 20 centimètres cubes de sérum antistreptococcique de H. Vincent.

Le 21 octobre : état local en voie d'amélioration. L'œdème et le trismus sont moins prononcés. Les ulcérations se détergent et, en se gargarisant, le malade rejette des débris de

sphacèle. Température : 38°,8. Pouls : 110. L'état général s'améliore nettement.

Il a été injecté 60 centimètres cubes de sérum antistreptococcique de H. Vincent depuis le 19.

Le 24 octobre : l'angine est cicatrisée. Pouls 90. La température baisse. L'état général s'améliore. Le malade s'alimente et se lève.

Le 29 octobre : la fièvre remonte à 38°,5 et se maintient en plateau pendant six jours. A l'auscultation : deux foyers de râles sous-crépitaux à la base gauche et dans l'aisselle gauche. Radioscopie négative.

Le 4 novembre : deux petites épistaxis dans la journée. L'état local continue à s'améliorer. La température baisse et le malade, le 12 novembre, paraît entrer à nouveau en convalescence.

Le 18 novembre au soir : nouvelle poussée thermique à 39°,5. Toux sèche. Petit foyer de râles sous-crépitaux à la base droite.

Le 20 et le 21 novembre : la température dépasse 40°. Nouvelles épistaxis. Les symptômes pulmonaires, d'ailleurs en voie de régression, sont insuffisants pour expliquer les symptômes graves présentés par notre malade dont l'état général est franchement mauvais et qui présente l'aspect d'un typhique.

Il est pratiqué :

1° Un séro-diagnostic à l'Eberth et au mélitocoque qui sont négatifs;

2° Une hémoculture qui est négative;

3° Une numération globulaire :

Globules rouges : . . 2.950.000 par millimètre cube.

Globules blancs . . . 8.500 —

4° Une formule leucocytaire :

Polynucléaires :

Neutrophiles et basophiles.	4 p. 100	340 par mm ³
Éosinophiles	0 —	—
Lymphocytes	12 —	1.020 —
Moyens mononucléaires. .	62 —	5.270 —
Grands mononucléaires. .	20 —	1.700 —
Myélocytes	2 —	170 —

Aucune altération des globules rouges.

CONCLUSION : forte mononucléose avec absence presque complète des polynucléaires.

Le 22 novembre : épistaxis répétées et difficiles à arrêter.

Le malade est obligé de conserver en permanence dans chaque narine un tampon de coton. Facies péritonéal.

Le 23 novembre : hémorragie intestinale. Quelques taches purpuriques disséminées sur l'abdomen.

Le 24 novembre : nouvel examen hématologique.

A. — Numération globulaire :

Globules rouges . . .	2.520.000 par millimètre cube.
Globules blancs . . .	8.500. —

B. — Formule leucocytaire :

Neutrophiles et basophiles .	2 p. 100	170 par mm ³
Éosinophiles	1 —	85 —
Lymphocytes	7 —	595 —
Moyens mononucléaires. .	78 —	6.630 —
Grands mononucléaires. .	11 —	935 —
Myélocytes	1 —	85 —

C. — Nouvelle hémoculture négative.

D. — Temps de coagulation : 7 minutes.

Le 25 novembre : l'état s'aggrave rapidement, le purpura est généralisé, les épistaxis et les hémorragies intestinales

sont de plus en plus fréquentes. Température à 40°. Pouls filant. Les syncopes se succèdent et le malade meurt le 27 novembre à 21 heures. L'autopsie n'a pu être faite.

Dans certains cas l'évolution n'a pu être suivie, un seul examen de sang ayant été pratiqué, mais celui-ci permet toutefois de montrer une hyperleucocytose.

Ischitovitsch, *Sang*, 1933, n° 9, page 938, rapporte le cas d'une malade fébrile avec gingivorrhagie, plaques grises sur les amygdales et le pharynx. Le sang monte : hématies, 3.300.000 ; Hb., 60 p. 100 ; anisocytose et poikilocytose ; nombreux thrombocytes ; G. B., 11.900 ; myélocytes, 0,6 p. 100 ; neutrophiles, 0,4 p. 100 ; lymphocytes, 93,2 p. 100 ; monocytes, 5,8 p. 100.

Enfin, dans certains cas paraissant entrer dans le syndrome de Schultz, on peut trouver des hyperleucocytoses partielles : soit hyperleucocytose à monocytes. En considérant le chiffre normal des monocytes entre 400 et 1.000 par millimètre cube. On ne notait dans certaines observations (Gougerot, Barthélemy, Uhry), 4.160 (Aubertin, Blancstein, Lehmann), 4.600 (Simon, Zikowsky, Kaznelson, Blumenthal, Zadek, Mlle Léon).

Soit hyperleucocytose à lymphocytes, le chiffre normal étant normal entre 600 et 1.200. Il a été trouvé augmenté dans 14 cas : 2.200 (Hueber), 11.100 (Ischitovitsch), 5.880 (Mme Pouzin-Malègue), 2.600 (Ehrmann et Preuss), 2.160 (Clerc-Deschamps et Stieffel), 1.870 (Schæffer), 1.600 (Benhamou-Nouchy et Sudaka-Planty), 1.500 (Jouravleff), 1.480 (Weiss), 1.300 (Dufourt),

2.100 (Jedlicka), 4.100 (Langeron-Prouvost et Pouyet), 2.009 (Roberts et Kracke), 4.000 (David).

Soit apparition de réaction embryonnaire. On voit apparaître les lymphoblastes dans le sang (obs. de Schultz et Jacobowitz : 60 lymphoblastes dans un cas, 40 dans un autre, 21 dans un troisième) (obs. de cas Jacquelin, Célice et Langlois : 32; de Perrin : 3; d'Aubertin et Lévy : 12; de Clerc, Deschamps et Stiefel : 680; de David : 440 cellules de Rieder).

Il est souvent très difficile, au cours du dénombrement de la formule sanguine, de classer un certain nombre de leucocytes de formes anormales. Dans les cas habituels on est obligé d'examiner un grand nombre de lames pour ne trouver que quelques centaines de leucocytes. De plus, certains auteurs ont dit, que l'aspect de ces lames était monotone, mais la monotonie de la formule sanguine n'est qu'apparente. Il y a de la diversité dans l'aspect, la taille des cellules mononucléées. Il est difficile même de distinguer des lymphocytes des monocytes. Les formes bizarres à noyaux bicornus sont abondantes, leur interprétation devient délicate et la distinction peut être impossible avec les lymphocytes et les cellules endothéliales. On voit des éléments disloqués dont la provenance est très difficile à reconnaître, des noyaux aberrants, des ombres protoplasmiques anucléées, des mottes de Gumprecht.

Ces éléments fragiles altérés se montrent en plus grand nombre après injection d'adrénaline et on peut

penser qu'il s'agit de polynucléaires détruits par le processus et brusquement expulsés du lieu de leur mort par la contraction adrénalinique.

Benhamou a étudié cette épreuve d'adrénaline dans l'agranulocytose et a observé à l'encontre de quelques auteurs l'existence d'une leucocytose de chasse, celle-ci ne contenant aucun granulocyte et restant inférieure à celle du sujet normal.

Cette épreuve objective au cours d'une agranulocytose vraie par aplasie ou sidération médullaire peut apporter un appoint au diagnostic.

La vitesse de sédimentation des globules rouges est accrue, ce qui confirme la gravité du pronostic. La tension superficielle du plasma est anormalement élevée. Il faut insister sur l'importance des examens histologiques que l'on peut pratiquer sur le vivant (ponction du sternum) sur la fragilité générale des leucocytes que décèle particulièrement l'épreuve d'adrénaline. L'importance des réactions monocytaires parfois observées montre un côté réactionnel des agranulocytoses qui peut permettre un rapprochement avec les processus hyperplasiques.

DIFFICULTÉ DE DIFFÉRENCIATION ENTRE LE SYNDROME AGRANULOCYTAIRE ET LA LEUCÉMIE LYMPHOGENE AIGUE

Depuis les travaux de Schultz, un certain nombre d'auteurs ont publié des observations pour mettre en évidence la transformation du syndrome agranulocytaire en leucémie aiguë. Il est, en effet, des cas où le diagnostic entre les deux affections est impossible cliniquement et même hématologiquement et soulève de grandes difficultés d'interprétation histologique.

D'après Jean Sabrazès et René Saric, il est probable que l'infection gangréneuse ou non, qui est accompagnée d'une agranulocytose et qui peut-être la provoque sur certains terrains plus ou moins prédisposés, peut évoluer dans deux directions ; chez certains sujets c'est un effondrement par myélotoxicose qui se produit sans de grandes capacités de régénération ou avec de faibles velléités de ce genre se manifestant plutôt dans la lymphocytogénèse et dans la monocytogénèse que dans la myélopoïèse ; chez d'autres le drame peut être le même au début mais une réaction s'ébauche, le processus de régénération s'exalte « dépasse le but, c'est une

leucémie ». De même Jimenez de Asua, Molina et Hughes pensent que si les formes typiques de l'un et l'autre cas sont d'un diagnostic facile, dans bien d'autres cas il existe de troublantes analogies ; pour conclure ils admettent entre elles des transitions.

Vouloir étudier en détail le diagnostic entre leucémie, lymphogène et syndrome agranulocytaire dépasse le but de notre travail ; cependant si le diagnostic se pose souvent entre l'agranulocytose et la leucémie leucopénique il devient encore plus délicat lorsque le syndrome agranulocytaire s'accompagne d'une hyperleucocytose.

Un certain nombre de syndromes agranulocytaires ayant évolué vers des leucémies typiques se retrouvent dans des observations.

OBSERVATION CLERC, DESCHAMPS ET STIEFFEL.

Il s'agissait d'un homme de 26 ans qui présenta un état infectieux grave avec lésions nécrotiques du pharynx, évoluant en quelques semaines vers la mort. Les examens du sang, faits à plusieurs reprises, montrèrent une déglobulisation progressive et assez accentuée, une leucopénie inférieure à 4.000 et qui atteignit une fois même 1.000 leucocytes par millimètre cube.

Au point de vue qualitatif, il y avait diminution considérable du taux des polynucléaires : 2 à 7 p. 100, mais on trouvait parfois quelques myélocytes neutrophiles : 0 à 7 p. 100, et surtout 8 à 17 p. 100 des leucocytes étaient des leucoblastes.

L'autopsie montra qu'il n'existait en aucun point de

lymphomes proprement dits, ni de productions lymphadéniques. La moelle costale n'était pas rouge, mais grasse, et son aspect cytologique rappelait celui du sang circulant.

Observation de Schaefer que nous résumons :

Homme de 46 ans qui, dans un premier stade, présente un syndrome agranulocytaire d'apparence primitive avec lésions bucco-pharyngées, anémie modérée, leucopénie à 850 et disparition des granulocytes. Il n'y avait pas d'éléments embryonnaires dans la formule blanche. En quelques mois la guérison clinique est obtenue avec retour du sang à un état normal. Un mois plus tard une leucémie aiguë apparaît, des plus typiques, avec 70.000 globules blancs dont 70 p. 100 de myéloblastes. La mort survient au bout de 14 jours. Pas d'autopsie.

L'observation de Roch et Mozer offre de nombreuses analogies avec le cas précité, l'autopsie montra des lésions leucémiques caractéristiques.

Femme de 39 ans, dans un premier stade : syndrome agranulocytaire avec anémie : puis sans période de rémission apparition soudaine d'une leucémie à lymphoblastes, 53.000 globules blancs avec 98, 7 p. 100 de lymphoblastes et évolution rapidement fatale. A l'autopsie lymphomes, à cellules embryonnaires dans tous les viscères.

Vladimir Mikulowski, in *Sang*, 1931, n° 6, page 732, rapporte le cas d'un enfant de 4 ans présentant un syndrome agranulocytaire typique avec hyperleucocytose de guérison pendant six mois et qui meurt ensuite d'une leucémie lymphoïde typique.

Ederle W. et Esche G., in *Sang*, 1935, n° 3, page 282, présente un malade ayant eu une agranulocytose typique et après une guérison clinique de 5 mois survient une leucémie myéloïde aiguë.

Comme l'ont fait remarquer MM. Aubertin et Lévy, il est des cas où la moelle, inapte à produire des éléments granuleux, tente encore de réagir contre l'agent vulnérant en libérant dans la circulation des éléments embryonnaires.

Dans l'observation de MM. Clerc, Deschamps et Stieffel, publiée sous le titre d' « agranulocytose ou leucoblastomatose aleucémique », il existe des éléments embryonnaires en circulation, mais la moelle n'est pas en état d'hyperplasie systématisée.

Dans le cas de Hirsch, les tableaux clinique et hématologique sont semblables à ceux de Clerc, Deschamps et Stieffel, mais l'autopsie révèle des foyers myéloïdes dans la rate et une myélopoïèse médullaire active.

Dans le cas de Tempka, mêmes tableaux cliniques et hématologiques. A l'autopsie on trouve une infiltration lymphocytaire dans le foie, la rate et les poumons, à laquelle s'ajoute une hyperplasie lymphocytaire de la moelle.

Nous citons enfin les observations de Vladimir Mikulowski et de Erle et Eoche, elles présentent entre l'évolution du syndrome agranulocytaire et le début de la leucémie un espace libre de 5 et 6 mois.

Dans la 1^{re} observation, il s'agit d'une leucémie lymphoïde, et dans la 2^e d'une leucémie myéloïde.

Le pronostic immédiat et lointain des formes de

guérison doit toujours être réservé en raison de la rechute possible ou de l'apparition d'une leucémie.

Rechute ou leucémie peuvent apparaître après une durée variable, où la guérison semblait hématologiquement et cliniquement devoir se maintenir.

CONCLUSIONS

Si la leucopénie est une des caractéristiques essentielles de l'agranulocytose typique, maladie de Werner Schultz, l'hyperleucocytose peut s'observer au cours des syndromes agranulocytaires.

Cette hyperleucocytose peut être un épisode passager au cours de l'évolution du syndrome ; plus rarement elle persiste jusqu'à la fin de l'évolution, et peut même être progressive comme dans l'observation inédite que nous rapportons avec M. le docteur Læderich et Lichtenberg.

Dans ce dernier cas, le diagnostic différentiel peut devenir très difficile du point de vue clinique, hématologique, et même anatomo-pathologique.

On peut même avec Jiménez de Asua (F.), Molina (R.), Hugues (M.), parler de formes intermédiaires entre leucémie aiguë et agranulocytose ; il est des observations d'ailleurs où les deux syndromes se sont succédé.

La valeur pronostique de la leucocytose au cours de l'agranulocytose varie suivant qu'il s'agit d'une leucocytose mononucléée ou d'une reprise de la polynucléose.

Vu et permis d'imprimer,
Le recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Vu le Président
M. Clerc

Vu :
Le Doyen,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Purpura anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arseno-benzolique (Monde médical, 1926, p. 885).
- AUBERTIN et LÉVY. — Sull. Quoc. Méd. des Hôpitaux de Paris, Mars 1928, n° 9.
L'Agranulocytose (La Médecine, Mars 1928).
L'Agranulocytose (Archives Mal. du cœur, Juin 1928).
Agranulocytose et Syphilis (Annales médicales, Février 1930).
- AUBERTIN, BLANGSTEIN, LEHMAN. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 3 Juin 1929.
- BANTZ. — Münch. Méd. Woch., 17 Juillet 1925, n° 24, p. 1200.
Méd. Klin. 1923, n°s 51 et 52.
- BEN HAMOU. — Annales de Médecine, Février 1930.
- BEN HAMOU, MOUCHY, SUDAKA, PLANTY. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 12 Juillet 1929.
- BICKEL. — Wiener Klin. Woch., n° 37, p. 1186-1490.
- BLUMENTHAL. — Med. Wochen, 1928, H. 26.
- BRAILLON. — Société Française d'Hématologie, 5 Février 1934, in « Sang », n° 3, p. 355-360.
- CARNOT WEISSENBACK. — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1^{er} Juillet 1927.

CHALIER, MARTIN et NAUSSAG. — Sur l'agranulocytose 1^{er} mémoire. Étude clinique et thérapeutique.

Sang, 1932, n° 9, p. 962.

Sur l'agranulocytose, 2^e mémoire. Étude anatomique expérimentale et pathogénique.

Sang, 1933, n° 1, p. 11.

CHEVALIER FLANDIN. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 21 Juin 1929.

CHEVALIER PARENT. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 6 Mai 1927.

CHEVALIER. — La maladie de Werner Schultz (le Sang, 1929, n° 3).

CLERC, DESCHAMPS, STEFFEL. — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1927, L. I., n° 8.

COHEN. — Schellink Flamand (Bruxelles), VII^e Congrès des pédiatres de langue française, du 5 et 7 Octobre 1931.

DAVID. — Med. Klin., 1923, n° 35, p. 1233.

DA COSTA. — (Saint-Louis, Cours, méd., 1901, p. 409).

VON DOMAREES. — Klin. Woch., 23 Avril 1929.

EHRMANN et PREUSS. — Klin. Woch., 1926, n° 6.

FRANCK. — Klin. Woch., 1923, n° 37-41.

FRIEDMANN. — Med. Klin., 1923, n° 41.

GARCIA, GUIFABRO. — Revisa espanola de Medicina y Cirugia, Octobre 1929, p. 610-612.

HUEBER. — Münch. Med. Woch., 24 Mai 1929, p. 893.

HUEBER. — Arch. of intern. medic., Décembre 1928, t. 42, n° 6, p. 893.

HIRSCH. — Münch. Med. Woch., 1927, LXXIV, p. 762.

ISCHISTOVITCH. — Wratschebnoïe Dielo, 1927, t. X, p. 1438-1463.

JACOBOWITZ. — Zentralblatt für Hals, Nase, Ohren Kund, Bd 15, Heft 1.

JACQUELIN, CELICE, LANGLOIS. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 2 Janvier 1929.

JEDLIKA (Vlad.), SBORNIK, TÉTARSKY, 1923.

JOLLY. — Traité technique d'Hématologie (Maloine, édit.).

- JOURAVLEFF. — Medizinskaia, Misl., 1927, t. I, p. 30-34.
- KAZNELSON. — Med. Klin., 17 Avril 1928.
- LANDSBERG. — Klin. Woch., 12 Mars 1929, p. 507.
- LANGERON et POUYET. — Journ. de méd. et de chirur. pratiques, 10 Mars 1931, t. CII, p. 178-185.
- LAUTER. — Med. Klin., 21 Septembre 1924.
- LÉON (Mlle). — Deutsch. Archiv. f. Klin. med., Août 1923, n^{os} 1-2.
- LICHT et HARTMANN. — Deutsch. Med. Woch., 11 Septembre 1923.
- LIMOGÉ. — A propos d'un syndrome agranulocytaire ; étude anatomique et histologique de l'agranulocytose. Thèse Paris, 1932.
- LIPINSKI et ARTIMOWSKA. — Polska gazetta letarska, 1926, t. V, B^o 29-30. Analysée dans le « Sang », 1927, p. 171.
- LOWET. — Journ. of the American med. Assoc., 8 Novembre 1924, n^o 19.
- MARCHAND. — Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1913, p. 110.
- MOUQUIN, FLEURY. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 10 Juin 1929.
- MOUZON. — Presse médicale, 9 Octobre 1926.
- PERRIN. — Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 28 Janvier 1929.
- PFAB. — Wien. Klin. Woch., 1925, n^o 49.
- POUZIN-MALÈGUE (Mme). — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, Novembre 1930.
- REYE. — Mediz. Klin., 1929, p. 255.
- REYE. — Deutsch. Med. Woch., 1926, p. 1153.
- Med. Klin., 15 Février 1927.
- Dermatologische Wochenschrift, 30 Novembre 1929.
- ROBERTS et KRACKE. — Jour. A. M. A., 13 Septembre 1930.
- ROCH, MOZER. — Presse méd., 15 Septembre 1926. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 17 Décembre 1926.
- SABRAZÈS. — Arch. Mal. du cœur, Octobre 1928. Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1926, p. 191. Deutsch. Archiv. f. Klin. med., fasc. 4, Mai 1926.

- SABRAZÈS et SARIC. — Angines lympho-monocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques.
- SCHULTZ. — Deutsch. med. Woch., 3 Novembre 1922. Munich med. Woch., n^{os} 30, 1918, Berlin, 1925, J. Springer (Klin. Woch., 13 Août 1929, p. 1530).
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Med. Klin., n^o 44, 1925, p. 1495.
- SIMON. — Bull. Méd., 1929, p. 244.
- TEMPKA. — Polskie Arch. Med. wewer 1926, IV, p. 765-805.
- TÜRK. — Wien. Klin. Woch., 1907, n^o 6.
- VERSE. — Deutsch. med. Woch., n^o 44 (?), 1922, p. 1496.
- WEILL et CLERC. — Semaine médicale, 6 Avril 1910.
- WEISZ. — Wien. Arch. f. med., 1927, XIV, p. 303.
- ZADEK. — Zur frage fer agranulocytose (Med. Klin., 8 Mai 1925).
- ZADEK et CHEVALLIER. — Le Sang, 1930.
- ZIKOWSKI. — Wiener Klin. Woch., 1928, n^o 29, p. 1044.
- ZIKOWSKI. — Wien. Klin. Woch., 1917, XL, n^{os} 44-45.

